UNIVERSITÉ de TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 57

Les effets du Cadmium sur le testicule du rat

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juin 1964

par

Marie-Thérèse FABRE

Membres du Jury :....

MM.	Jacques FABRE	Président
	CAUJOLLE	Assesseurs
	VIRENQUE	
	BOUISSOU	
	DALOUS	Suppléant

UNIVERSITÉ de TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 57

Les effets du Cadmium sur le testicule du rat

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juin 1964

par

Marie-Thérèse FABRE

Membres du Jury :

MM.	Jacques FABRE	Président
	CAUJOLLE	
	VIRENQUE	Assesseurs
	BOUISSOU	
	DALOUS	Suppléant

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. LAZORTHES
1er ASSESSEUR. BLANC
2me ASSESSEUR. SOREL
Doyens honoraires. GORSE, CALVET, LEFEBVRE BRUSTIER.

Professeurs honoraires. MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BONHOURE. BUGNARD.

SECTION MÉDECINE - Professeurs

Clinique médicale ..... MM.	MERIEL GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	BAZEX
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neurologie et de psychiatrie	GERAUD
Clinique obstétricale	GUILHEM (P)
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique...	CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale.....	CALVET
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Clinique rhumatologique ..	RUFFIE (R.)

Accouchement et obstétricie sociale ..... MM.	PONTONNIER
Anatomie	N.
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique.....	FABRE (J.)
Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU
Chimie Biologique.....	VALDIGUIER
Electro-radiologie.....	MARQUES
Embryologie générale.....	BROUSSY (J.)
Histologie.....	BIMES
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....	DARNAUD
Médecine légale et du Travail.....	PLANQUES
Médecine Sociale.....	N.
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie Chirurgicale . ..	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale.....	SENDRAIL
Physico-Chimie	AUVERGNAT
Physiologie.....	LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie.....	BAISSET
Physique biologique et médicale.....	N.
Propédeutique médicale....	LAPORTE (J).
Thérapeutique.....	DARDENNE

Professeurs à titre personnel

Anatomie générale et comparée ..... MM.	COULOUMA
Bactériologie ..... Mme	ENJALBERT
Biochimie médicale..... MM.	DOUSTE-BLAZY
Maladies infectieuses.....	ARMENGAUD
Médeine générale.....	MONNIER.
Oto-Rhino-Laryngologie	BOULARD.
Pathologie chirurgicale.....	LAGROT.

Professeurs sans chaire

Histologie et embryologie... MM.	PLANEL
Ophtalmologie	DEODATI
Bactériologie	RUFFIÉ (J.)
Physiologie	MONTASTRUC
Physique médicale.....	BRU

Maîtres de conférences agrégés

Anatomie ..... MM	BASTIDE
Anatomie pathologique.....	BOUISSOU
Anesthesiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale.....	ENJALBERT GÉDÉON. SARRAZIN SOUQUET
Electroradiologie.....	PONS.
Hématologie.....	DUCOS.
Histologie et embryologie...	GUILHEM (A).
Pathologie expérimentale ...	GLEIZES
Physiologie	BESSOU.
Physique médicale.....	COMMANAY
Pneumo-phtisiologie.....	MIGUERES

SECTION MÉDECINE — **Agrégés**

Médecine générale	MM.	Ribaut
		Calazel
		Rascol
		Le Tallec
		Ribet
Chirurgie générale		Ficat
		Pasquié
		Gaubert
Dermatologie et syphiligraphie		Dupre
Hydrologie		Denard
Médecine légale et du Travail	MM	Grelles-Rueff
Neurochirurgie		Espagno (J)
Neurologie et psychiâtrie		Gayral
Obstétrique		Espagno (G)
Ophtalmologie		Bec
Pneumo-phtisiologie		Delaude

Agrégés libres

Anatomie	MM.	Thomas
Pathologie chirurgicale		Dieulafé

SECTION PHARMACIE - **Professeurs**

Botanique et Cryptogamie	Mme	Dulucq-Mathou
Chimie analytique toxicologie et hygiène industrielle	MM.	Bourbon
Chimie pharmaceutique		Blanc
Matière médicale		Vincent
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		Caujolle
Pharmacie galénique		Stanislas
Zoologie		Roux

Professeurs à titre personnel

Botanique	MM.	Roques
Pharmacie		Couturier
Sciences naturelles	Mme	Caujolle

Professeurs sans chaire

Microbiologie	MM.	Breuillard
Sciences physiques		Pitet

Maître de conférences agrégé

Toxicologie	Broussy (G.)

Personnel administratif

Secrétaire principal	M.	Roche
Secrétaire	M.	Berrut

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0008

A MES PARENTS.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE
ET PRESIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique

Nous tenons à lui exprimer notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son Laboratoire d'Anatomie Pathologique.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du Jury de notre thèse.

Nous le prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre dévouement et de notre vive gratitude.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmaco-dynamie.
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.
Directeur du Centre de Recherche sur les Toxicités.
Officier de la Légion d'Honneur.

Il a bien voulu nous permettre de travailler au Centre de Recherche sur les Toxicités. Nous le remercions très sincèrement.

Il nous a fait l'honneur d'être juge de ce travail ; qu'il accepte l'expression de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRENQUE,

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie.
Chirurgien des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Nous avons eu le privilège d'être son Externe, nous lui témoignons notre gratitude pour son enseignement clinique, fruit d'une grande expérience.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en voulant bien siéger à notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU,
Maître de Conférences, Agrégé d'Anatomie Pathologique.
Biologiste des Hôpitaux.

Nous lui sommes très reconnaissante d'avoir bien voulu nous confier ce sujet de thèse.

Par son enseignement clair et précis, ses conseils judicieux, et avec un inlassable dévouement, il a guidé pas à pas l'élaboration de ce travail.

Nous le prions de trouver ici un faible témoignage de notre grande admiration et de notre profond attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS,
Chargé de cours à la Faculté.

Nous sommes sensible à l'intérêt qu'il nous porte en acceptant de siéger parmi nos juges.

Monsieur PHAM-HUU-CHANH

Docteur ès Sciences

Docteur en Pharmacie

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

MONSIEUR FAURE,

Docteur Vétérinaire.

Il a toujours facilité notre travail. Nous le remercions bien sincèrement.

Nous tenons aussi à exprimer nos sincères remerciements à Mademoiselle Françoise MAUREL, pour sa collaboration amicale, ainsi qu'à Mesdemoiselles MAZARD et VILA, Aides Techniques au C. N. R. S.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX.

A NOS AINES ET A NOS AMIS
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT.

PLAN

INTRODUCTION.

TRAVAUX ANTERIEURS.

TRAVAUX PERSONNELS.

I. — Technique expérimentale.

II. — Résultats chronologiques de l'intoxication.

A) Rappel anatomique et histologique du testicule normal.

B) Lésions immédiates :

1°) Au niveau des différents organes ;

2°) Au niveau du testicule :

a) Etudes macroscopiques,

b) Etudes microscopiques.

C) Lésions tardives (supérieures à huit jours) :

1°) Au niveau des différents organes,

2°) Au niveau du testicule.

III. — Interprétation des résultats.

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Un travail expérimental sur l'étude de la toxicité du Cadmium, au Centre de Recherches sur les Toxicités du Centre National de Recherche Scientifique, dirigé par notre Maître, le Professeur CAUJOLLE, a très vite attiré l'attention, après les premiers sacrifices d'animaux (chiens, rats, souris) sur les lésions observées au niveau du testicule.

Ces faits, analysés à la Section d'Anatomie Pathologique du Centre National de Recherches sur les Toxicités, dirigé par le Professeur Agrégé H. BOUISSOU, paraissent constants sauf à des doses faibles, alors que les lésions d'hépato-néphrite plus ou moins graves ne sont décelables qu'à des doses importantes.

Des recherches bibliographiques ont vérifié le bien fondé de ces altérations testiculaires.

Dès 1956, un auteur tchèque, PARIZEK, relève les lésions testiculaires au cours d'une expérimentation sur le rat. A partir de cette date, il poursuit une série de recherches. Il mentionne la sélectivité testiculaire des altérations et évoque au cours de divers travaux, plusieurs hypothèses pour expliquer leur génèse.

Parallèlement, des auteurs anglo-saxons (GUNN et GOULD - KAR et DAS) analysent les mêmes phénomènes au cours de la même période, à partir de 1960 et 1961.

Intéressé par cette lésion uniquement localisée au testicule, le Professeur Agrégé H. BOUISSOU nous a confié ce problème à élucider.

Nous avons commencé une expérimentation portant sur différents animaux : chiens, rats, souris. Les lésions observées étant toujours semblables, nous avons entrepris une expérimentation rationnelle sur les rats. Nous avons choisi cet animal pour des raisons matérielles.

Des rats mâles pubères et impubères, des rats femelles ont été intoxiqués à des doses différentes, par des voies diverses, en vue de vérifier les lésions, et si possible, de les expliquer.

Cette étude expérimentale est l'objet de notre travail inaugural.

Après un rappel des travaux antérieurs, nous exposons dans la deuxième partie de notre ouvrage, notre expérimentation personnelle. Nous essayons, dans le dernier chapitre, d'analyser les faits et d'en tirer des conclusions.

Celles-ci ne sont que provisoires. Notre thèse doit être considérée simplement comme le temps préliminaire à un travail d'ensemble.

La localisation du Cadmium au niveau du testicule pose, en effet, des problèmes de pathologie générale, qui ne peuvent être résolus que par un protocole expérimental faisant varier les conditions d'intoxication. Ce sont ces travaux que nous comptons poursuivre dans les années qui viennent.

TRAVAUX ANTERIEURS

Au cours d'une inspection de pharmacies en Hanovre, en 1817, STROMEYER constata que certains échantillons d'oxyde de zinc dissous dans un acide, donnaient un précipité jaune avec l'hydrogène sulfuré. Il isola ce métal et l'appela Cadmium.

Le Cadmium n'existe pas à l'état natif. Une petite quantité est extraite sous forme de sulfure (greenockite) en Ecosse, en Bohème, Bukovine et Pensylvanie. C'est une substance d'un beau jaune.

Il est, par contre, rencontré dans presque tous les minerais de zinc (blende, carbonate, sulfate). Certaines houilles peuvent en renfermer de petites quantités.

Grâce à ses propriétés physico-chimiques, le Cadmium est largement employé.

En raison de son point de fusion bas, le Cadmium entre dans la constitution d'alliages très fusibles utilisés pour la confection de bouchons d'extincteurs automatiques, de bouchons de sûreté de chaudières et d'autoclaves, de coupe-circuits et parfois dans des caractères d'imprimerie (un des alliages les plus distinctifs est l'alliage de WOOD qui fond à 71° utilisant bizmuth, zinc, plomb et cadmium).

— Le Cadmium est utilisé comme produit de remplacement de l'étain pour la soudure (soudure d'orfèvre) et pour l'étamage. On l'emploie également comme revêtement sur le fer et le cuivre, car il résiste à la corrosion atmosphérique.

Il sert à la fabrication des électrodes négatives dans les accumulateurs alcalins (il augmente la durée de l'électrode en permettant de plus forts ampérages).

— La confection de cellules photo-électriques sensibles aux rayons ultra-violets demande son emploi. Son grand pouvoir absorbant vis à vis des neutrons lents permet son utilisation dans les piles atomiques (il règle le flux des neutrons et le dégagement de chaleur).

— Sous forme de sulfure il entre dans la composition de peintures fines. Il donne un enduit brillant et durable, (couleur jaune pâle à jaune orangé suivant l'humidité et l'acidité lors de la préparation). Mélangé au bleu de Prusse, il sert à teinter les savons de toilette verts.

— Le Cadmium possède en outre, un spectre d'émission caractéristique, avec dans le rouge une raie unique, simple et très étroite qui a été choisie comme étalon métrique international.

⁂

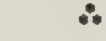
Le Cadmium est fréquemment retrouvé, à faibles doses, dans l'organisme, où il pénètre accidentellement par l'eau de boisson et les aliments. Il se localise électivement au niveau du foie et du rein où il peut être dans une certaine mesure stocké.

A des doses plus élevées (0,35 g. pour un homme de 60 kg), il donne des intoxications aiguës, ou des intoxications chroniques, car c'est un poison cumulatif.

— Les intoxications aiguës sont dues à l'inhalation de fortes concentrations de fumées ou de vapeurs de cadmium (dans l'industrie), ou à l'absorption d'aliments souillés, le cadmium est en effet facilement solubilisable par des acides organiques présents dans certaines matières alimentaires ou ajoutés comme condiments (intoxication par l'utilisation de

récipients cadmiés pour la cuisson des aliments ou pour la conservation d'aliments ou de boissons).

— Les intoxications chroniques sont presque toujours d'origine professionnelle, dues à l'absorption prolongée, par voie digestive ou respiratoire, de poussières ou de vapeurs (dans les fonderies, lors de préparation d'alliages et lors d'utilisation industrielle du cadmium).



La toxicité du cadmium a fait l'objet de nombreux travaux.

Volontairement, nous ne les précisons pas, nous bornant dans notre travail, à l'action du cadmium sur les testicules.

Nous avons trouvé très peu de références sur les effets testiculaires avant PARIZEK qui fit ses premiers travaux en 1956.

— En 1896, ATHANASIN et LANGLOIS, étudiant l'action des sels de cadmium sur les animaux à sang foid et à sang chaud, notent les variations de la tension artérielle et du rythme cardiaque à la suite d'injection de cadmium ; cette action est modifiée en inversant les températures.

— En 1919 et 1923, SCHWARTZE et ALSBERG notent une coloration rouge violacée du testicule lors de recherches sur l'action pharmacologique du cadmium (action émétisante, action frénatrice sur la croissance).

— HESSEL, en 1926, remarque une hyperhémie du testicule du lapin.

— En étudiant l'action du cadmium sur les dents, PRUDLONG, en 1950, note une dégénérescence testiculaire (le cadmium favorise les caries dentaires).

— En 1955, WHITE, étudiant la toxicité des métaux lourds, remarque que le cadmium est toxique sur les spermatozoïdes in vitro. Cet auteur pense qu'il agit par blocage des groupements sulthydril.

— En 1956, PARIZEK entreprend une série d'expériences sur des rats mâles adultes, à qui il donne 0,03 mM de cadmium par kg, en injection sous-cutanée. Il étudie les lésions testiculaires en sacrifiant les animaux 2, 4, 6, 8, 10, 12, vingt-quatre et quarante-huit heures après l'injection. Il note la précocité de ces lésions :

— Dès la deuxième ou quatrième heure, il observe une stase et un œdème interstitiel.

— Dès la sixième heure, l'épithélium spermatique est touché. Il desquame et de nombreuses cellules ont leur noyau pycnotique.

— A la huitième heure, ce sont des hémorragies et des infiltrats leucocytaires qui s'ajoutent à l'œdème interstitiel.

— Vingt-quatre et quarante-huit heures après l'injection, les lésions testiculaires deviennent très importantes : tout le testicule est atteint, les tubes séminipares sont méconnaissables. Après plusieurs jours, l'atteinte locale évolue vers la fibrose.

Ces altérations testiculaires sont retrouvées chez tous les animaux mâles traités par le Cl_2 Cd. Les femelles ne sont pas touchées, seuls les testicules sont lésés. Les autres organes sont sains à l'exception d'une stase hépatique. Notons que cette altération hépatique a été décrite par MECK en 1959 : celui-ci constate que sur un lot de trente souris mâles, seuls trois animaux présentaient des lésions hépatiques, alors que tous ont des atteintes testiculaires.

— Au cours d'une autre série d'expériences, PARIZEK en 1957, montre que le zinc, injecté en même temps que le cadmium, et à des doses 80 à 100 fois plus fortes, préserve le testicule : les lésions provoquées normalement par le cadmium ne se retrouvent plus. Ce phénomène s'explique par la similitude des propriétés physico-chimiques du cadmium et du zinc. Le cadmium remplace le zinc dans les structures

moléculaires, dans lesquelles il est incorporé, ce qui suggère une inhibition compétitive entre les deux éléments.

Or, depuis ELCOATE, en 1955, on sait qu'un déficit en zinc entraîne des lésions testiculaires. De plus, les travaux de MAWSON et FISCHER en 1952 et 1953, de FUJII en 1954 et 1956, montrent que le zinc est réparti dans tous les organes avec une concentration bien plus forte dans les cellules de la lignée séminale (spermatocytes et spermatides) ainsi que dans la prostate.

Le zinc est retrouvé dans les noyaux, les chromosomes et l'acide desoxyribo-nucléique. Une perturbation de la charge de zinc donne des modifications dans les mitoses.

Le zinc entre également dans la constitution de nombreux enzymes dont l'anhydrase carbonique et les deshydrogénases (VALLEE, 1959).

En 1959, 1960, 1963, PARIZEK reprend son expérimentation, d'abord sur les rats, puis sur les souris, cobayes, hamsters. Tous les animaux sont porteurs des mêmes lésions : atrophie testiculaire avec dégénérescence totale de la fonction endocrine : les cellules de Leydig primitivement détruites, régénèrent secondairement à partir de fibroblastes, se multipliant sous l'albuginée (la fonction de ces cellules est suivie grâce aux modifications de la prostate et des vésicules séminales dont le poids diminue d'abord, et augmente ensuite).

Il répète l'expérimentation en injectant cadmium et zinc. Il note une protection complète du testicule, protection qu'il pense être permanente : le testicule n'étant pas touché cent-quatre-vingt-dix jours après.

— Pour GUNN et GOULD (1961) qui ont fait une expérience semblable, cette protection est temporaire (huit semaines après, les manifestations toxiques du cadmium apparaissent).

— D'autres auteurs après PARIZEK ont repris cette expérimentation.

KAR, DAS en 1960, suivent l'évolution des lésions provoquées par le Cl_2 Cd jusqu'à 450 jours après l'injection. Ils notent également une dégénérescence partielle du testicule pour des doses basses (inférieures à 0,125 mg).

— GUNN, GOULD et ANDERSON (1961), ALLANSON et DEANESLY (1962), décrivent les lésions provoquées par le cadmium dans les testicules et les effets sur les cellules gonadotropes (les cellules hypophysaires altérées redeviennent normales quand le tissu interstitiel testiculaire régénère).

D'après ces différents auteurs, il semble donc que le cadmium ait une action élective au niveau du testicule. Ceci semble être une propriété particulière au cadmium : les autres métaux lourds (Hg par exemple) ayant des propriétés physico-chimiques très proches, n'ont aucune action.

***

C'est au cours de travaux sur l'étude de la toxicité du Cadmium, entrepris au Centre de Recherches sur les Toxicités du Centre National de la Recherche Scientifique, dirigé par notre Maître, le Professeur CAUJOLLE, que nous avons été surpris de découvrir une atteinte testiculaire massive et constante.

Au cours des recherches bibliographiques, nous avons vu que ces lésions testiculaires avaient été décrites depuis 1956 par PARIZEK.

Nous avons voulu reprendre, en la complétant, l'expérimentation de PARIZEK, en utilisant en plus de la voie sous-cutanée, les voies orales et intra-péritonéales et en injectant des animaux impubères.

Notre expérimentation permet de décrire les lésions testiculaires qui aboutissent à une nécrose complète du testicule, après un stade d'œdème, d'hémorragie interstitielle et de desquamation tubulaire.

Après deux semaines environ, le tissu interstitiel se reconstitue à partir d'une prolifération fibroblastique débutant sous l'albuginée. Mais les tubes entièrement nécrosés et remplacés par des masses hyalines anhistes offrent des lésions irréversibles.

L'histopathogénie de ces altérations testiculaires est encore inconnue.

Actuellement, seules quelques hypothèses sont émises. Nous les rappelons en mentionnant que notre travail n'est que le premier stade d'une expérimentation que nous comptons poursuivre dans les années à venir.

Nous considérons notre thèse inaugurale comme un travail d'approche.

TRAVAUX PERSONNELS

I. - Technique Expérimentale :

1. — ANIMAUX :

Nous avons utilisé des rats blancs, de sexe masculin, adultes c'est-à-dire âgés de plus de huit semaines, pesant en moyenne de 200 à 230 g.

Nous avons traité un total de 540 mâles et de 30 femelles.

Nous avons complété ces premiers lots, par l'examen de 60 rats mâles impubères, âgés de 15 jours.

Comme nous l'indiquons plus bas, nous avons également observé la descendance de rats traités ou non traités accouplés avec des femelles traitées ou non.

Des lots de rats témoins ont été examinés pour chacune des séries envisagées plus loin.

2. — VOIES :

Le Cadmium est injecté sous forme de sulfate de cadmium, dissout dans de l'eau distillée ; la concentration de la solution varie avec la voie :

— au 1/1000 pour la voie intra-péritonéale,
— au 1/100 pour la voie sous-cutanée,
— au 1/10 pour la voie orale.

Ces doses ont été choisies pour éviter au maximum les erreurs de manipulation. Ces différentes solutions ont été préparées dans le laboratoire de Monsieur PHAM-HUU-CHANH.

La solution de So_4 Cd est administrée par voies intra-péritonéale, sous-cutanée et orale. Les animaux ne reçoivent qu'une seule dose de toxique.

— *Pour la voie intra-péritonéale,* nous avons utilisé des seringues de un millilitre et des aiguilles courtes (aiguilles hypodermiques humaines).

L'injection se fait au niveau de la fosse iliaque gauche, ceci afin de ne pas léser le foie ou les reins. Nous nous sommes assurés que l'aiguille n'était pas dans la lumière intestinale, en vérifiant que des gaz ne montaient pas dans la seringue.

— *Pour la voie sous-cutanée,* nous avons utilisé le même matériel.

L'injection est faite à la partie supéro-antérieure du côté gauche, un peu au-dessous et en avant de la patte antérieure. A ce niveau la peau est facilement pincée, l'injection est donc aisée, de plus le gril costal isole de tous les organes.

— *Pour la voie orale,* le So_4 Cd est administré par gavage, en introduisant une petite sonde souple dans l'estomac de l'animal et en injectant la quantité nécessaire du produit.

3. — DOSES :

Chaque rat ne reçoit qu'une seule injection.

Les doses léthales, 50 % mortelles et jamais mortelles, nous ont été communiquées pour les différentes voies par Monsieur PHAM-HUU-CHANH.

Nous avions choisi, au début, de faire pour chaque voie, les doses suivantes :

— 50 % mortelle,
— Jamais mortelle,
— 1/10 de la dose jamais mortelle,
— 1/5 de la dose jamais mortelle.

Mais après l'expérimentation par voie intra-péritonéale, ces deux dernières doses ont dû être modifiées, car les résultats étaient décevants.

Nous avons adopté la dose égale à la moitié de la dose jamais mortelle.

Nous avons donc injecté les quantités suivantes :

Pour la voie intra-péritonéale :

50 % mortelle	0,01 mM par kg
Jamais mortelle	0,008 mM par kg
1/10 jamais mortelle	$\frac{0,008}{10}$ mM par kg
1/5 jamais mortelle	$\frac{0,008}{5}$ mM par kg

Pour la voie sous-cutanée :

50 % mortelle	0,051 mM par kg
Jamais mortelle	0,033 mM par kg
1/2 jamais mortelle	0,0165 mM par kg

Pour la voie orale :

50 % mortelle	0,572 mM par kg
Jamais mortelle	0,04 mM par kg
1/2 50 % mortelle	0,25 mM par kg

Pour cette voie, la dose jamais mortelle ne donnant pas de lésions, nous avons préféré utiliser le quart de la dose léthale.

Ces doses sont calculées en millimolécule par kg (1 mM = 769,56 mg.).

4. — TEMPS DES SACRIFICES :

Au départ, nous avions décidé de sacrifier les animaux : 5', 10', 20', 40', 1 h., 1 h. 30, 2 h., 4 h., 6 h., 15 h., 24 h., 48 h. après l'injection, étant entendu que nous gardions cinq survivants pour chacune de ces séries (cinq animaux étant sacrifiés à chaque temps).

Ce temps a été conservé pour la voie intra-péritonéale. Nous l'avons modifié pour la voie sous-cutanée, car avant la deuxième heure nous n'avions aucune modification tant macroscopique que microscopique.

Pour les voies sous-cutanées, les sacrifices ont été effectués : 2 h., 4 h., 6 h., 8 h., 15 h., 24 h., 48 h., après l'injection, en conservant toujours cinq survivants pour chaque série.

Pour la voie orale, un premier essai a été fait sur dix animaux afin d'essayer de déterminer dans le temps le début des lésions, en effet, pour cette voie l'absorption et la diffusion du So_4 Cd est moins rapide.

Tous les animaux sont sacrifiés et examinés macroscopiquement dès la mort.

5. — DISSECTION :

Les rats égorgés sont disséqués. L'incision est faite sur la face ventrale, en suivant la ligne médiane, du pubis à la base du cou.

Les testicules sont facilement extériorisés. L'atmosphère graisseuse très importante qui les coiffe est enlevée, leur pédicule vasculaire disséqué. Le canal déférent et le pédicule vasculaire sont sectionnés.

Le tout est prélevé et fixé dans le fixateur phéniqué de Dubosq-Brazil.

Les autres organes, foie, rein, poumons, sont examinés macroscopiquement. A la moindre suspicion de lésion, un fragment est prélevé.

6. — COLORATION :

Plusieurs coupes transversales sont pratiquées à différents niveaux du testicule :

a) Au niveau du pôle supérieur du testicule et de la tête de l'épididyme,

b) Dans la zone médiane du testicule et du corps épididymaire,

c) Au niveau du pôle inférieur testiculaire et de la queue de l'épididyme.

Le pédicule vasculaire est également intéressé par différentes sections.

Les coupes sont inclues dans la paraffine suivant la technique habituelle.

Les fragments sont ensuite colorés par l'hémalun-éosine, le tri-chrome de MASSON et la réticuline suivant la méthode de WILDER.

II. - Résultats Chronologiques de l'Intoxication

— Les rats, traités par une injection de So_4 Cd sont doüés d'une excellente tolérance. En effet, même pour les voies intra-péritonéales où l'aiguille peut entraîner des lésions d'organes en plus de l'effet du produit, nous n'avons pas eu d'accident d'animaux, pour les doses jamais mortelles et les doses inférieures à celles-ci.

— Seule la dose 50 % mortelle a provoqué des morts dans les premieres 48 heures. Chez les rats injectés par voie intra-péritonéale, nous avons observé :

A la 15me heure : 1 mort sur 5,
A la 24me heure : 2 morts sur 5,
A la 48me heure : 2 morts sur 5.

Dans les survies par voie intra-péritonale :

— 1 rat est mort 24 heures après,
— 2 rats sont morts 48 heures après,
— 1 rat est mort 12 jours après,
— 1 rat est mort 56 jours après,

Nous avons également, toujours à la dose de 50 % mortelle, constaté pour les voies sous-cutanées :

3 morts sur 5 à la 15me heure,
1 mort sur 5 à la 24me heure.

48 heures après l'injection, trois rats sont morts sur cinq injectés.

Dans les survies par voie sous-cutanée, il reste deux rats, vingt jours après l'injection.

Le taux des morts est plus élevé par voie orale. En effet, tous les rats ayant reçu une dose égale à la dose 50 % mortelle sont morts en moins de trois jours.

Chez les rats gavés avec une quantité de So_4 Cd équivalent à la dose 1/4 mortelle, nous avons huit morts sur vingt-neuf en moins de trois jours.

Si dans les temps inférieurs nous n'avons pas eu de morts, il semble que cela tienne au fait que les sacrifices sont faits trop tôt, les lésions d'organes étant insuffisantes pour entraîner la mort.

Ces fortes doses n'ont d'ailleurs qu'un intérêt secondaire car l'animal meurt d'intoxication aiguë.

Bien plus intéressantes sont les doses faibles ne donnant pas de troubles extérieurs, mais entraînant des lésions testiculaires seulement décelables à la dissection. C'est le cas des doses jamais mortelles, et des doses inférieures à celles-ci.

Les animaux ne souffrent nullement de l'injection de So_4 Cd et continuent à vivre normalement sans que l'on puisse noter le moindre signe pathologique.

*
**

A) Rappel anatomique et histologique du testicule normal :

1) Rappel de la morphologie :

Le testicule est un organe ovoïde élastique, de coloration blanc nacré.

Il mesure en moyenne : 2 cm de haut, 1 cm d'épaisseur, 1 cm de largeur.

Son poids est de 2 g. en moyenne.

Ses bords, dorsal et supérieur, sont coiffés par l'épididyme.

— La vascularisation du testicule est faite par deux voies différentes : l'artère spermatique et l'artère déférentielle.

— L'artère spermatique donne une branche principale au testicule, c'est l'artère testiculaire.

De cette artere naît une branche irriguant l'épididyme. Cette branche se divise en donnant :

1°) L'artère épididymaire supérieure qui irrigue l'extrémité proximale de la tête et l'atmosphère graisseuse adjacente.

2°) L'artère épididymaire inférieure qui descend et atteint le corps de l'épididyme. Elle donne là une branche ascendante vers la tête. Son tronc principal vascularise le corps de l'épididyme.

— L'artère déférentielle venue de l'artère vésiculaire inférieure irrigue le canal déférent et la queue de l'épididyme. Elle donne une anastomose avec l'artère épididymaire inférieure.

2) Rappel histologique :

A. — Le TESTICULE :

Le testicule est enveloppé par une épaisse capsule fibreuse, très dense, l'albuginée. De son bord supérieur très épaissi (corps d'HIGHMORE) partent des septa ou cloisons fibreuses divisant ce testicule en lobules.

Chaque lobule contient un très grand nombre de tubes séminifères. Entre ces tubes se situe un tissu conjonctivo-vasculaire fin. Certaines de ces cellules, (cellules de LEYDIG), forment la glande interstitielle du testicule.

A. — Les Tubes :

Les tubes comportent une vitrée qui supporte l'épithélium séminal, bordant une lumière à limites imprécises, encombrée de débris cellulaires et de paquets de spermatozoïdes, en formation ou en voie d'expulsion. On note également la présence de grosses cellules plurinucléées, les spermatophages.

— La vitrée est une membrane conjonctive formée de fines lamelles collagènes concentriques, entre lesquelles sont logées des cellules fixes aplaties.

— L'épithélium séminal se compose de deux éléments différents :

a) le syncytium de SERTOLI,
b) les cellules séminales.

a) Le syncitium sertolien est une épaisse lame de cytoplasme indivise et ininterrompue, dans lequel sont logées toutes les cellules de la lignée séminale, chacune s'y creusant une logette. Les noyaux sertoliens sont situés presque au contact de la vitrée. Ce sont de gros noyaux clairs, à nucléole très visible, de forme plus ou moins régulière. Leur cytoplasme, prenant appui sur la vitrée, contient des mitochondries, des enclaves lipoïdes et des débris cellulaires en cytolyse.

b) Les cellules séminales sont des éléments, libres, séparés les uns des autres. Elles représentent une série de générations cellulaires qui se succèdent suivant un ordre défini.

Les cellules souches sont représentées par les spermatogonies logées contre la vitrée, ensuite, viennent les spermatocytes situés à mi-épaisseur du syncytium, enfin les dernières générations, spermies et spermatozoïdes siègent dans les couches internes proches de la lumière.

L'évolution générale d'une lignée séminale se fait sur place, dans le secteur du tube où elle a pris naissance.

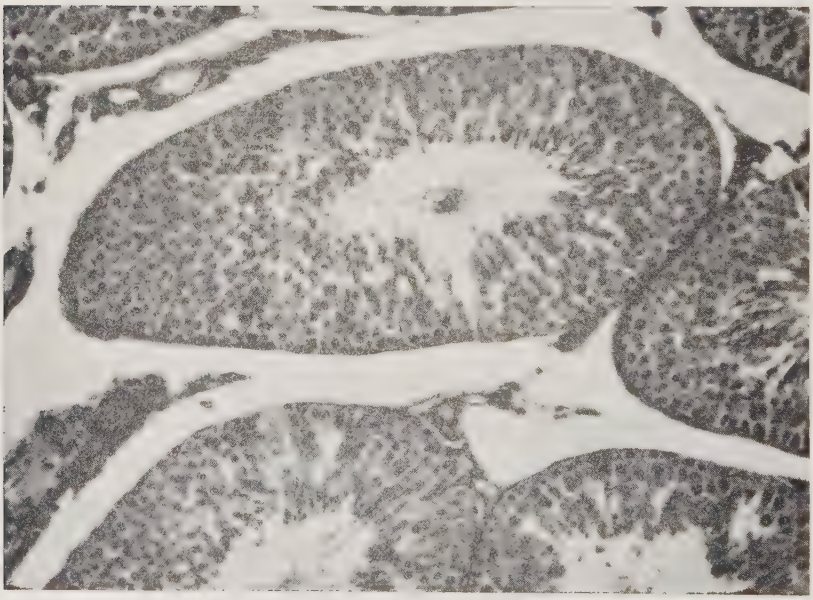


Photo 1. — Rat adulte.

Tube testiculaire normal.

Une spermatogonie souche se divise et donne deux cellules, l'une reste au repos, l'autre est une spermatogonie d'une lignée dont l'évolution commence.

Une première division de spermatogonie poussiéreuse donne des spermatogonies à chromatine croûtelleuse. Ces dernières se divisent et donnent des spermatocytes de premier ordre (cytes I) qui augmentent beaucoup de volume et prennent alors le nom d'auxocytes.

Ces auxocytes se divisent par cinèse réductionnelle, celle-ci aboutit à la production de spermatocytes de deuxième ordre (cytes II). Enfin la division de ces derniers donne la génération des spermies. Ces cellules ne se divisent plus mais subissent une longue métamorphose qui les transforme en spermatides spermatozoïdes.

Le tissu interstitiel est formé par un conjonctif lâche, interposé entre les tubes. Il renferme de nombreux vaisseaux et les cellules leydigiennes.

Ce sont des cellules peu abondantes, possédant les attributs des cellules sécrétoires. Ces cellules sont toujours situées au voisinage des petits vaisseaux.

Les éléments leydigiens comportent des noyaux vésiculeux, clairs, parfois incisés. Le cytoplasme renferme de nombreuses enclaves lipidiques, des cristaux de REINKE et parfois des substances lipo-pigmentaires signant le vieillissement de la cellule.

B. — L'épididyme :

L'épididyme qui fait suite aux tubes droits et aux canaux de HALLER est constitué de tubes limités par un épithélium pseudo-stratifié reposant sur une basale ; basale faite de collagène, renforcé par quelques couches de fibres musculaires lisses.

Le tissu conjonctif séparant les tubes est plus dense que dans le testicule.

3) Histologie du testicule du rat impubère :

On retrouve peu de différence avec le testicule adulte. Le tissu interstitiel est constitué des mêmes éléments (tissu conjonctif fin contenant les vaisseaux et les éléments leydigiens apparaissent dans la phase prépubertère).

Les tubes n'ont pas terminé leur maturation et dans un stade très précoce, on ne retrouve que les premiers éléments de la lignée spermatique (spermatogonie essentiellement). A mesure que l'on se rapproche de la puberté, les cellules séminales évoluent et l'on peut alors différencier les cytes I et les auxocytes. Mais l'on ne rencontre pas de spermatides et de spermatozoïdes. (Photo 2).

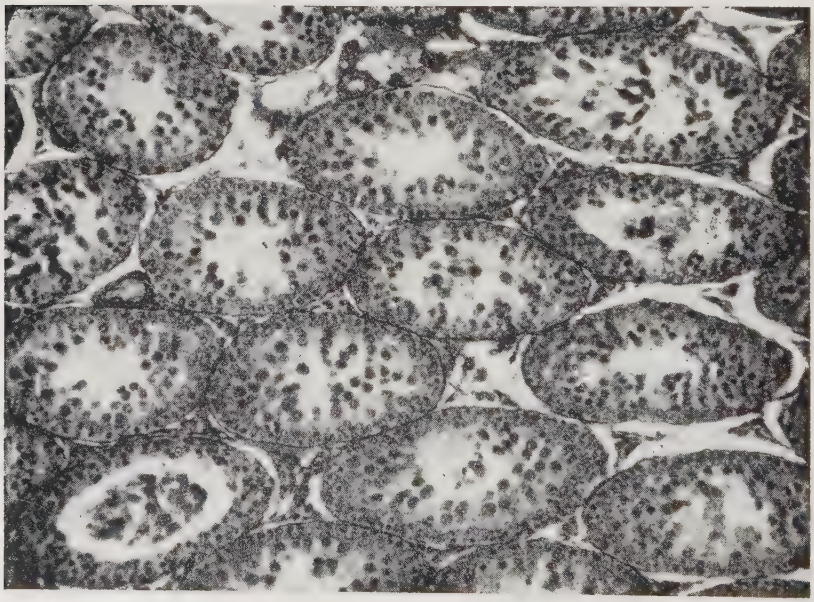


Photo 2. — Rat impubère normal.

B) Lésions immédiates :

Nous signalons dans un premier temps, les modifications macroscopiques et microscopiques des différents organes.

Dans un deuxième temps, nous étudions les lésions chronologiques observées au niveau du testicule et leur variation en fonction de la dose et de la voie utilisée.

Nous prenons comme type de description les lésions obtenues par l'injection sous-cutanée de 0,033 mM par kg, de So_4Cd, d'abord au niveau des divers organes du rat, puis ensuite du testicule. Nous mentionnons, dans chaque chapitre, les atteintes des organes et du testicule survenues à la suite des injections péritonéales et orales.

1) Au niveau des différents organes :

a) MACROSCOPIE :

Voie sous-cutanée :

A chaque dissection, tous les organes sont vérifiés.

— A la dose jamais mortelle (0,033 mM par kg) au niveau du foie, on ne trouve pas de modification macroscopique. Seuls deux animaux sur quarante présentent une congestion hépatique.

Le parenchyme rénal n'est pas touché.

Le poumon ne présente jamais de lésion. Les autres organes sont toujours normaux.

— A la dose 1/2 jamais mortelle nous n'avons jamais eu de lésions organiques.

— A la dose 50 % mortelle, le foie et le rein sont congestifs chez presque tous les animaux. Les autres organes n'ont pas de lésions apparentes.

Voie intra-péritonéale :

Aux doses jamais mortelles, au 1/10 et au 1/5 de cette dose, on n'a pas noté de lésion macroscopique.

Des modifications organiques sont observées à la dose 50 % mortelle, au niveau du foie et du rein qui deviennent congestifs.

Les poumons sont normaux.

Une réaction péritonéale secondaire à l'injection est souvent observée.

Ces lésions sont retrouvées chez tous les animaux morts (neuf animaux) et chez les trois-quarts des rats sacrifiés (au temps supérieur à 8 heures).

Voie orale :

— La dose jamais mortelle ne donne pas de lésions.

— La dose 50 % mortelle provoque des lésions hépatiques et rénales chez tous les animaux. Ces deux parenchymes sont très congestifs, les autres organes sont sains. La mortalité est très élevée : 23 rats sur 23.

— La dose 25 % mortelle donne des atteintes du foie et du rein dans un cas sur trois environ. A cette dose, la mortalité est nettement plus faible : 8 rats sur 29 sont morts.

B. — MICROSCOPIE :

Voie sous-cutanée :

— A la dose de 0,033 mM par kg (dose jamais mortelle), les lésions organiques sont inexistantes. Sur tout le lot, nous n'avons trouvé que deux rats sur 40, porteurs de lésions hépatiques minimes faites essentiellement de stase discrète, sans lésion parenchymateuse.

— A la dose 50 % mortelle, les lésions touchent surtout le foie et le rein.

Au niveau du premier parenchyme, ce sont des phénomènes de stase et de zones de nécrose qui prédominent. Au niveau du rein, nous avons surtout observé des lésions des tubes contournés avec un aspect pycnotique nucléaire localisé au niveau de l'anse de HENLÉ.

Ces lésions sont presque constantes à cette dose, les autres organes ne sont pas touchés.

— A la dose 1/2 jamais mortelle nous n'avons pas de lésion organique en dehors du testicule.

Voie intra-péritonéale :

On ne note de lésions organiques que pour les doses 50 % mortelles. Le foie et le rein présentent des zones nécrotiques.

Il faut noter également des nécroses pancréatiques non spécifiques puisqu'elles sont très souvent observées pour les voies intra-péritonéales.

Voie orale :

Ici les lésions organiques sont constantes car nous avons dû administrer des doses toxiques (50 % mortelle et 25 % mortelle) pour obtenir des lésions testiculaires.

Le foie présente une stase très importante et des zones nécrotiques.

Le rein est touché également de façon constante. On observe des pycnoses tubulaires et des zones dégénératives.

2) Au niveau du Testicule :

A. — MACROSCOPIE :

Description générale :

Nous décrirons chronologiquement, celles obtenues *par voie sous-cutanée à la dose jamais mortelle,* c'est-à-dire à 0,033 mM par kg. Pour chaque moment de sacrifice, cinq animaux sont exécutés. (Tableau I).

— Les lesions débutent très tôt :

— 2 heures après l'injection (5 rats), pas de modification de l'aspect macroscopique. On ne note pas de modification de coloration ou de consistance. L'épididyme et le pédicule vasculaire sont normaux.

— 4 heures après l'injection (5 rats), le testicule est congestif. Il prend une teinte rosée, mais reste toujours ferme et élastique.

Les petits vaisseaux qui cheminent superficiellement sont très turgescents. Le pédicule vasculaire est dilaté. L'épididyme ne subit aucune modification.

— 6 heures après (5 rats), le même aspect est noté, seule la teinte rose est plus soutenue.

— 8 heures après (5 rats), les modifications macroscopiques sont nettes. Le testicule est rose très foncé, plus dur et semble même augmenté de volume.

L'albuginée est très distendue, elle permet de voir par transparence les nombreux tubes spermatiques.

Les vaisseaux sont toujours aussi congestifs et turgescents.

L'épididyme n'est pas modifié.

— 15 heures après l'injection, de rose sombre, le testicule devient rouge violacé, prenant la classique teinte « aubergine » clair (PARIZEK). Sa consistance ne s'est guère modifiée. Par contre, l'épididyme, resté normal jusqu'à cette heure, présente une coloration rose, localisée surtout au niveau de la tête. Le corps et la queue sont normaux.

— 24 heures après, on note une nette coloration aubergine. A ce stade, le testicule s'est ramolli.

La coloration de la tête de l'épididyme est franche. L'atmosphère graisseuse surmontant les testicules est elle aussi rosée.

— 48 heures après l'injection, ces mêmes lésions sont retrouvées sans modification nette.

Variations en fonction de la dose et de la voie :

Voie sous-cutanée :

— Les résultats obtenus par voie sous-cutanée à la dose 1/2 jamais mortelle sont très superposables à ceux de la dose type. (Tableau II).

Les lésions débutent en même temps, la chronologie des lésions est identique.

— Pour la dose 50 % mortelle, les lésions apparaissent plus tôt. Dès la deuxième heure, les animaux présentent des testicules légèrement rosés ; les vaisseaux sont très turgescents.

Les lésions évoluent plus rapidement.

Une coloration rouge foncé est obtenue à la huitième heure pour les cinq rats ; quelques-uns avaient déjà cette teinte six heures après l'injection. Par la suite, l'évolution n'est en rien modifiée. (Tableau III).

Voie intra-péritonéale :

Nous retrouvons les mêmes lésions mais ici le début est plus précoce, même pour la dose jamais mortelle (0,008 mM par kg). En effet, 1 h. 30 après l'injection, on note un aspect turgescent des vaisseaux, alors que le testicule prend un aspect rosé. Les lésions vont s'affirmer progressivement et, dès la sixième heure, le testicule est rouge violacé et sera nettement « aubergine » à la quinzième heure.
(Tableau IV).

— La dose 50 % mortelle donne des lésions encore plus précoces. Dès la fin de la première heure, on note un testicule rosé et une turgescence vasculaire importante. (Tableau V).

Les lésions évoluent dans le même ordre.

La coloration aubergine est obtenue au bout de six heures.

— Pour les doses égales à 1/10 et 1/5 de la dose jamais mortelle, nous n'avons jamais eu de lésion macroscopique, même chez les rats disséqués trois jours après.

Voie orale :

Nous avons commencé notre expérimentation par la dose jamais mortelle, soit 0,04 mM par kg. 24 heures après, nous n'avions pas de lésions macroscopiques.

A la dose 50 % mortelle tous les animaux sont morts en des temps échelonnés, 24, 48 et 96 heures après l'absorption du produit. Dans tous les cas, nous avons obtenu des testicules « aubergine ». (Tableau VII).

Ces mêmes lésions sont retrouvées à la dose 25 % mortelle, (0,25 mM par kg). Ici la mortalité est plus faible (8 rats sur 30). (Tableau VI).

CONCLUSIONS.

— Dès la macroscopie, il semble que l'on puisse parler d'action testiculaire élective, puisque sur tous les lots, seules, pratiquement, les doses 50 % mortelles donnent des lésions au niveau des autres organes (congestion).

— L'action est précoce : le début des lésions se produit entre la deuxième et la quatrième heure.

Les doses influencent le début des lésions qui sont plus précoces pour des doses plus fortes.

L'évolution de celle-ci se fait toujours en suivant le même ordre.

Pour les doses faibles ($\frac{0,008}{10}$ et $\frac{0,008}{5}$) nous n'avons pas de lésions macroscopiques.

B. — MICROSCOPIE :

Nous prenons comme type de description les lésions produites par *l'injection sous-cutanée d'une dose de 0,033 mM par kg*, en suivant leur ordre d'apparition. (Tableau I).

Description générale :

— Deux heures après, aucune lésion n'est observée.

— Quatre heures après, apparaissent des zones œdémateuses localisées, situées surtout dans l'albuginée et dissociant à ce niveau, les fibres lâches du tissu interstitiel. Les éléments cellulaires de ce tissu et des tubes séminifères ne sont pas altérés.

L'épididyme n'a pas subi de modifications.

— Six heures après, les lésions sont plus nettes, les zones œdémateuses sont plus nombreuses et plus importantes. Les petits vaisseaux du tissu interstitiel, normalement de très petit calibre, sont dilatés.

Il n'y a pas encore de lésion cellulaire.

L'épididyme est toujours normal.

— Huit heures après, nous retrouvons les mêmes lésions, mais l'œdème est diffus, envahit tout le tissu interstitiel. Les tubes ne sont pas touchés. (Photo 3).

— Quinze heures après, le tissu interstitiel est occupé par un important dépôt fibrineux.

On trouve sur certaines lames des hémorragies localisées.

Les vaisseaux sanguins sont ectasiés. Les éléments cellulaires, bien que ne présentant pas encore de lésions définitives, commencent à souffrir (cytoplasme plus acidophile plus homogène).

Quelques tubes sont déjà atteints. Il s'agit d'une desquamation des cellules séminales, qui se séparent de la vitrée et qui dégénèrent. La scission se fait au niveau des auxocytes.

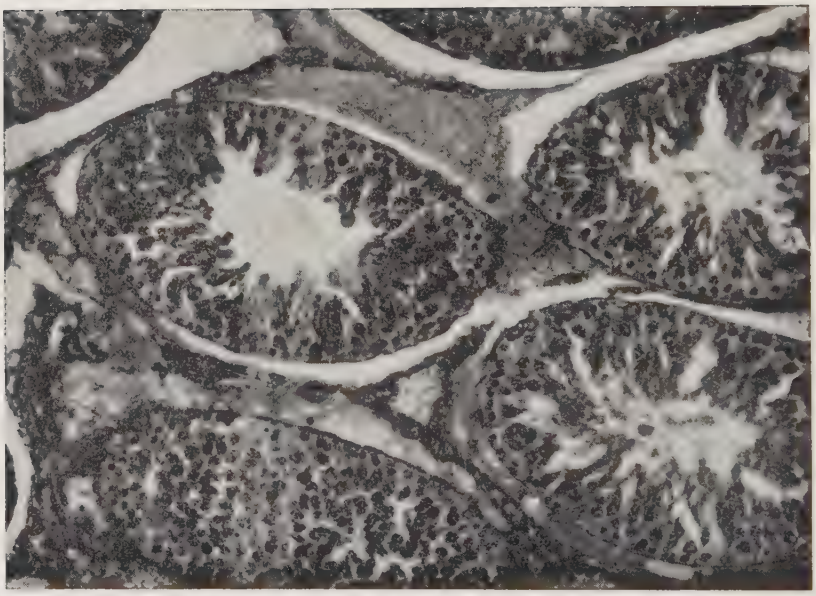


Photo 3. — Rat adulte (N° 10.750) sacrifié huit heures après l'injection de Cadmium.

Trichrome de Masson (G2 10 x 3,2).

Œdeme interstitiel avec dépôts de fibrine.

Pas d'altération tubulaire.

— Vingt-quatre heures après, le tissu interstitiel est entièrement occupé par une hémorragie massive, qui entraîne une dégénérescence des cellules conjonctives et leydigiennes (nombreux noyaux pycnotiques et débris nucléaires, cytoplasme acidophile ; les parois capillaires sont très altérées). (Photo 4).

Tous les tubes sont altérés. La desquamation est devenue plus importante, seules les cellules sertoliennes restent contre la vitrée. Les spermatogonies, les spermatocytes et les spermies forment dans la lumière un amas nécrotique où l'on reconnaît encore quelques spermatozoïdes.

L'épididyme, à ce stade, montre les lésions suivantes :

au niveau de la tête, des hémorragies dans le tissu interstitiel, plus ou moins diffuses.

au niveau des tubes, les cellules épithéliales sont toutes dans la lumière, alors que la queue de l'épididyme n'a pas de lésions nettes.

— Quarante-huit heures après, les lésions interstitielles ont évolué. Seuls quelques ilôts hémorragiques persistent. Tout le reste du tissu interstitiel est occupé par de la fibrine. (Photo 5).

Les éléments cellulaires sont entièrement nécrosés, seuls subsistent quelques noyaux pycnotiques ou des débris nucléaires.

Dans les tubes séminipares, les cellules de SERTOLI, accolées à la vitrée, tombent dans la lumière.

La vitrée est épaissie, ses fibres collagènes sont dissociées, les cellules sont pycnotiques.

L'épididyme présente les mêmes lésions au niveau de la tête.

— Dans les quarante-huit premières heures, on observe donc au niveau du testicule, des lésions de dégénérescence aiguë.

L'évolution de ces lésions est identique pour toutes les doses et toutes les voies, mais avec cependant quelques modifications que nous allons maintenant examiner.

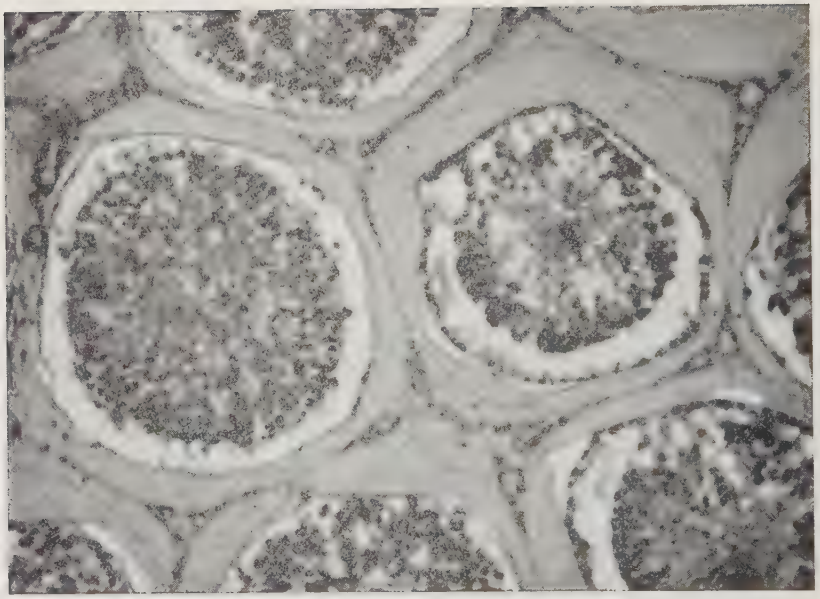


Photo 4. — Rat adulte (N° 10.773)
sacrifié vingt-quatre heures après l'injection de Cadmium.
Trichrome de Masson (G2 10 x 3,2).
Congestion. Hémorragie massive intertubulaire.
Pycnose et desquamation des éléments tubulaires.

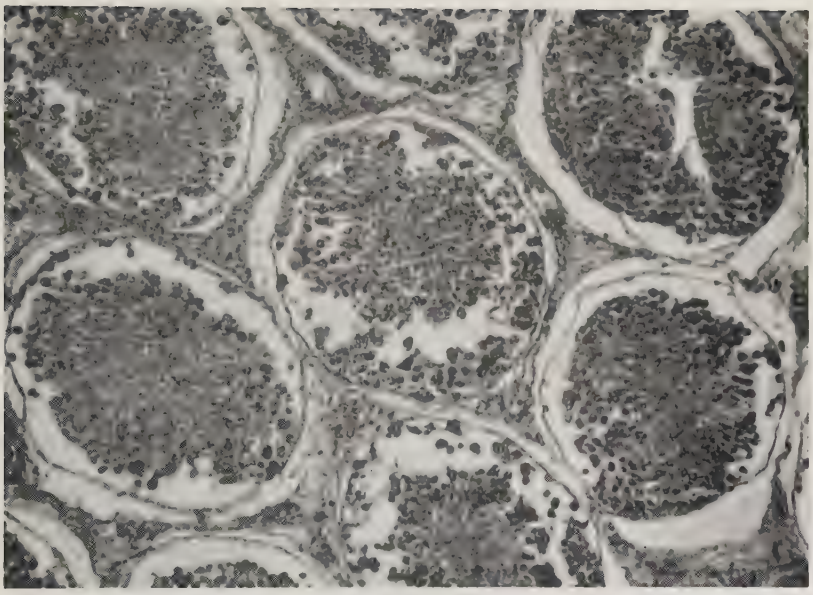


Photo 5. — Rat adulte (N° 11.447) sacrifié quarant-huit heures après l'injection de Cadmium.

Trichrome de Masson (G2 10 x 3,2).

Tissu interstitiel avec dépôts fibrineux.

L'œdème s'est atténué.

Pycnose des éléments cellulaires de l'interstium.

Tubes en voie de nécrose.

Variations en fonction de la dose et de la voie :

Voie sous-cutanée :

— A la dose 1/2 jamais mortelle les lésions microscopiques sont en tout point identiques à celles obtenues pour la dose jamais mortelle (Tableau II).

— A la dose 50 % mortelle, les lésions testiculaires apparaissent plus rapidement, mais l'évolution est la même. En effet dès la fin de la deuxième heure, on note des œdèmes localisés. Quinze heures après l'injection, le tissu interstitiel est occupé par une hémorragie massive (Tableau III).

Voie intra-péritonéale :

Les lésions sont très superposables, à celles obtenues par voie sous-cutanée. En général, elles sont plus précoces.

Elles débutent 1 h. 30 après l'injection, pour la dose 50 % mortelle et deux heures après l'injection, pour la dose jamais mortelle. (Tableaux IV et V).

Dans les deux cas, on retrouve une hémorragie interstitielle massive au bout de quinze heures. La chronologie des lésions est en tout point identique.

Pour les doses $\frac{0{,}008}{10}$ et $\frac{0{,}008}{5}$, nous n'avons pas eu de lésions franches (peut-être quelques zones œdémateuses très localisées 24 heures après).

Voie orale :

A la dose jamais mortelle, c'est-à-dire, 0,04 mM par kg, nous n'avons observé aucune lésion microscopique au niveau du testicule.

A la dose 25 % mortelle, 24 heures après l'absorption, les testicules de tous les rats examinés présentent, dans le tissu interstitiel, des zones hémorragiques, avec dépôt fibrineux et quelques pycnoses nucléaires.

Les tubes sont desquamés. (Tableau VI).

Ces mêmes lésions sont retrouvées pour les doses 50 % mortelles. (Tableau VII).

C) Lésions tardives

1) Au niveau des différents organes :

Les animaux sacrifiés à des temps plus tardifs (une semaine au moins après l'injection) ne montrent plus d'atteinte viscérale visible à la dissection, le foie et le rein sont macroscopiquement normaux.

Microscopiquement, nous ne retrouvons que peu de lésions (stase hépatique et zone pycnotique au niveau des tubes reinaux), ceci seulement aux doses 50 % mortelles et 25 % mortelles chez les animaux ayant survécu.

2) Au niveau du testicule :

Les lésions testiculaires sont suivies irrégulièrement.

Pour la voie sous-cutanée :

- jusqu'au 87^{me} jour pour la dose jamais mortelle,
- Jusqu'au 61^{me} jour pour la dose 1/2 de la dose jamais mortelle,
- Jusqu'au 52^{me} jour pour la dose 50 % mortelle.

Pour la voie intra-péritonéale : les survies sont plus longues de :

- 167 jours pour la dose jamais mortelle,
- 120 jours pour la dose 50 % mortelle,
- 105 jours pour les doses 1/10 et 1/5 jamais mortelles.

La survie dans la voie orale n'a été que de trois semaines pour la dose 25 % mortelle, les rats de la dose 50 % mortelle étant tous morts dans les quarante-huit heures.

Dans l'évolution des lésions nous retrouvons quelles que soient la dose et la voie, toujours les mêmes modifications.

a) MACROSCOPIE :

Cinq jours après l'injection, les testicules sont diminués de volume (la moitié du volume normal), ils sont durs mais conservent encore une coloration rouge.

Le pédicule vasculaire est sensiblement normal.

La tête de l'épididyme ne paraît pas atrophique, sa coloration n'est pas modifiée.

Huit jours après, nous retrouvons les mêmes lésions que celles observées au cinquième jour.

La congestion testiculaire persiste au douzième jour (voie intra-péritonéale).

Trente-huit jours après l'injection, on note une atrophie testiculaire très importante (un quart du volume normal). Le testicule est devenu blanc jaunâtre et très dur.

Aux cinquante-sixième et cinquante-septième jours, on retrouve ces mêmes modifications : dureté ligneuse et aspect blanc jaunâtre.

Ces lésions restent constantes et toujours observées aux quatre-vingt-septième, cent-cinquième, cent-vingtième et cent-soixante-septième jours après l'injection.

b) MICROSCOPIE :

Le testicule est entièrement nécrosé, l'albuginée est épaissie cinq jours après l'injection.

Huit jours après, la nécrose testiculaire intéresse les tubes séminifères (fantomes tubulaires), et le tissu interstitiel, où aucun élément cellulaire n'est plus visible.

Dans certains tubes, toutefois, quelques spermatozoïdes persistent au milieu des amas de nécrose acidophile. Ces spermatozoïdes ne paraissent pas avoir de noyaux pycnotiques, mais leur vitalité n'est pas très grande.

Au niveau de l'albuginée épaissie, on note une prolifération fibroblastique intense.

Quelques infiltrats de polynucléaires sont visibles à la jonction des zones prolifératives et de nécrose.

Dans l'épididyme, on note des zones de nécrose au niveau de la tête. Les tubes sont ailleurs normaux, mais vides.

— Dans les jours suivants, la prolifération fibroblastique s'accentue et les éléments jeunes pénètrent dans les espaces intertubulaires (les tubes sont des masses hyalines anhistes).

Dans la zone sous l'albuginée, on reconnaît des néo-vaisseaux (au trente-huitième jour). (Photos 6 et 7).

A des temps plus tardifs (56^{me} et 67^{me} jours), nous voyons que ce nouveau tissu conjonctif a entièrement pénétré le testicule atrophique.

L'épididyme présente des tubes vides mais normaux. Seul le tissu interstitiel est plus dense et plus collagénique.

Le pédicule vasculaire est examiné à tous les temps. On ne retrouve pas de thrombose (une seule fois, on pouvait penser à un thrombus jeune sur un animal sacrifié huit jours après l'injection). Dans les premiers temps après l'injection, une stase importante apparaît.

3) Conclusions :

Les lésions macroscopiques sont confirmées par la microscopie. On note en effet chez le mâle, aux doses jamais mortelles et 1/2 de cette dose, une localisation élective des lésions au niveau du testicule. Les autres organes (foie et rein) ne donnent des lésions de stase et de nécrose que pour des doses toxiques (50 % mortelle et 25 % mortelle).

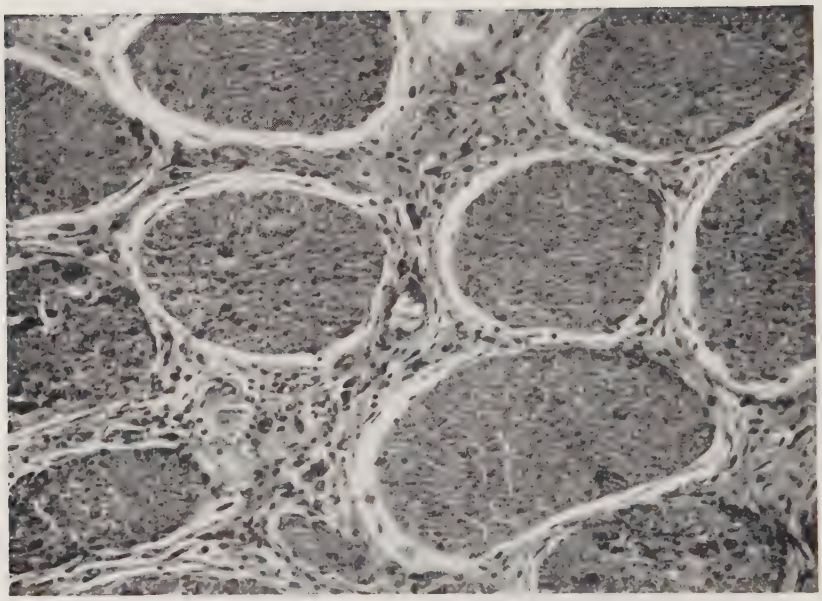


Photo 6. — Rat (N° 6.217) sacrifié trente-huit jours après l'injection de Cadmium.

Trichrome de Masson (G2 10 x 3,2).

Fibrose interstitielle.

Nécrose totale des tubes.

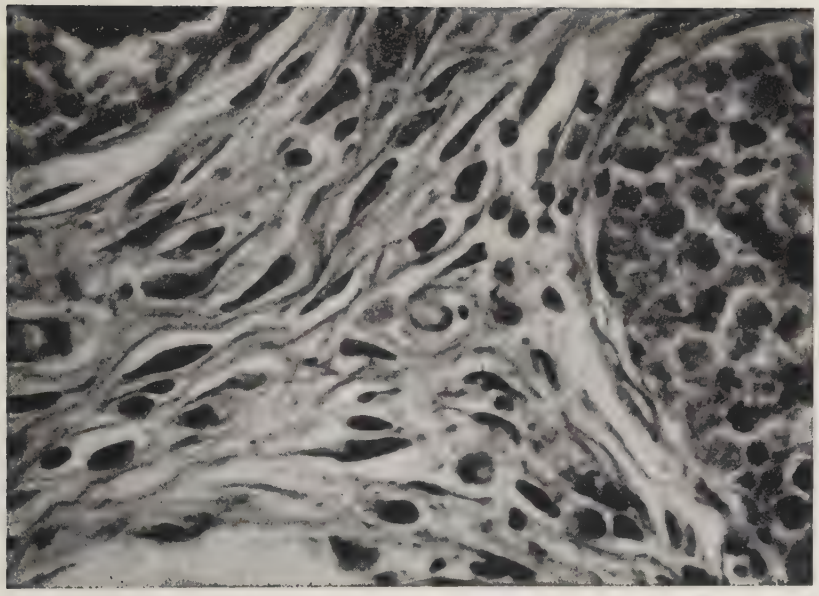


Photo 7. — Rat (N° 6.217) sacrifié
trente-huit jours après l'injection de Cadmium.
Trichrome de Masson (G2 40 x 3,2).

Vue à un plus fort grossissement
du tissu interstitiel fibreux néoformé.
A partir de ces éléments se reforme la lignée leydigienne.
Nécrose des tubes.

Le testicule est donc l'organe le plus sensible aux actions toxiques du cadmium. L'administration de ce produit entraîne une nécrose complète des tubes séminifères. Les lésions débutent par une atteinte du tissu interstitiel (vasodilatation entraînant un œdème, et hémorragie). Ce tissu interstitiel est ensuite régénéré par des fibroblastes qui prolifèrent à partir de l'albuginée, alors que le tissu séminal est définitivement nécrotique et ne donne naissance à aucune cellule séminipare.

TABLEAU I.

VOIE SOUS-CUTANEE
(Dose 0,33 mM par kg).

Rats traités	Survie	Test. lésés	ASPECT MACROSCOPIQUE	ASPECT MICROSCOPIQUE
5	2 h	0	R. A. S.	R. A. S.
5	4 h.	5	T. cong.	Œdème.
5	6 h.	5	T Rosé Cong. vasc.	Œdème diffus. Exsudats T. I. V. D.
5	8 h.	5	Cong. vasc. T. rose foncé.	T. I. Œdème + D. Tubes : R. A. S.
5	15 h	5	Cong. vasc. T. rouge.	T. I. : D. + dépôt fibrigineux. Tubes : desquamés. E : R. A. S.
5	24 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Hémorragie + Psychose. Tubes : desquamés. E : R. A. S.
5	48 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Fibrine-Pycnose. Tubes : Desquamation massive. E. : Lésions localisées.
4	8 j.	4	T. petits, durs atrophiques	Nécrose totale. Albuginée épaissie. Prolifération fibroplastique. — Infiltrat polynucléaire.
2	38 j.	?	T. atrophiques Blanc jaunâtre.	Idem.
2	67 j.	?	T. Atrophiques	Idem.
5	87 j.	5	Idem.	Idem.

T. : Testicule. — E. : Epididyme. — T. I. : Tissu interstitiel. — D. : Dilatation capillaire

TABLEAU II.

VOIE SOUS-CUTANEE.
(Dose 0,0165 mM par kg).

Rats traités	Survie	Test. lésés	ASPECT MACROSCOPIQUE	ASPECT MICROSCOPIQUE
5	2 h.	0	R. A. S.	R. A. S.
5	4 h.	5	Cong. Vx.	Œdème.
5	6 h	5	T. rosé.	Œdème + Exsudats. D.
5	8 h.	5	T. rosé violacé	Œdème. D.
5	15 h.	5	T. rouge violacé.	T. I. : Fibrine + D. Tubes : desquamés. E : R. A. S.
5	24 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Fibrine + Hémorragie Pycnose. Tubes : Desquamation. E. : Œdème + Desquamation.
5	48 h	5	T. aubergine.	T. I. : Fibrine-Pycnose. Tubes : Desquamation. E. : Idem.
3	8 j.	3	T. atrophiques congestif.	Nécrose, albuginée épaissie. Fibroplastes en multiplication.
1	31 j.	1	Atrophie.	Nécrose totale des tubes. T. I. jeune avec néo-vaisseaux. E. : vide.
2	61 j.	2	Idem.	Idem.

T. : Testicule. — E. : Epididyme. — T. I. : Tissu interstitiel. — D. : Dilatation capillaire

TABLEAU III.

VOIE SOUS-CUTANEE.
(Dose 0,051 mM par kg).

Rats traités	Survie	Test lésés	ASPECT MACROSCOPIQUE	ASPECT MICROSCOPIQUE
5	2 h.	5	T. cong.	Œdème. D.
5	4 h.	5	T. cong.	Œdème diffus. D.
5	6 h.	5	T. rosé.	T. I. : Œdème + Exsudat. Hémorragies localisées + D. Tubes : R. A. S.
5	8 h.	5	T. rouge.	T. I. : Hémorragies. Quelques tubes desquamés. Quelques pycnoses.
5	15 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Hémorragies. Tubes : desquamés. E. : Œdème.
5	24 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Hémorragie massive. Fibrine. Tubes : desquamés. E : Œdème + Desquamation.
5	48 h.	5	T. aubergine.	Nécrose des tubes. T. I. : Dépôt fibrineux. E. : Idem.
1	5 jours	1	T. atrophique et cong.	Nécrose T.
1	8 j.	1	T. dur, atrophique.	Nécrose tubulaire. Albuginée épaissie. Multiplication fibroplastique.
2	52 j.	2	Idem.	Idem.

T. : Testicule. — E. : Epididyme. — T. I. : Tissu interstitiel. — D. : Dilatation capillaire

TABLEAU IV.

VOIE INTRAPERITONEALE.
(Dose 0,008 mM par kg).

Rats traités	Survie	Test. lésés	ASPECT MACROSCOPIQUE	ASPECT MICROSCOPIQUE
5	5'	0	R. A. S.	R. A. S.
5	10'	0	R. A. S.	R. A. S.
5	20'	0	R. A. S.	R. A. S.
5	40'	0	R. A. S.	R. A. S.
5	1 h.	0	R. A. S.	R. A. S.
5	1 h. 30	5	D. T. rosé.	D.
5	2 h.	5	T. cong. rosé + sombre.	Œdème sous capsule T. D.
5	4 h.	5	Idem.	Œdème.
5	6 h.	5	T. rouge violacé Tête E. : même teinte.	Œdème + Hémorragie.
5	15 h.	5	T. aubergine. T. aubergine.	T. I. : Hémorragie. Tubes : Desquamation. E. : Idem.
5	24 h	5	T. aubergine.	Idem.
5	48 h.	5	T. aubergine.	T. I. + Tubes : Nécrose. E. : T. I. dense — Tubes desquamés.
1	8 j.	1	T. atrophiques	Nécrose totale. Albuginée épaissie.
5	167 j.	5	T. atrophiques	Nécrose tubulaire. Prolifération fibroplastique. T. I.

T. : Testicule. — E. : Epididyme. — T. I. : Tissu interstitiel. — D. : Dilatation capillaire

TABLEAU V.

VOIE INTRAPERITONEALE.
(Dose 0,01 mM par kg).

Rats traités	Survie	Test lésés	ASPECT MACROSCOPIQUE	ASPECT MICROSCOPIQUE
5	5'	0	R. A. S.	R. A. S.
5	10'	0	R. A. S.	R. A. S.
5	20'	0	R. A. S.	R. A. S.
5	40'	0	R. A. S.	R. A. S.
5	1 h.	5	T. rosé.	R. A. S.
5	1 h. 30	5	T. rosé.	R. A. S.
5	2 h.	5	T. rose sombre.	Œdème.
5	4 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Œdème + Exsudats + D. Tubes : R. A. S. E : R. A. S.
5	6 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Œdème + Hémorragie. Tubes : Desquamation. E : R. A. S.
5	15 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Œdème + Hémorragie. Tubes : Desquamation. E : Lésions I. T. + Tubes.
7	24 h.	7	T. aubergine.	T. I. : Fibrine-Pycnose. Tubes : Desquamation totale, pycnose. E. : Mêmes lésions.
6	48 h.	6	T. atrophiques	Idem.
1	12 j.	1	T. atrophiques	Nécrose de tous les éléments. Fibroplastes multipliés.
1	56 j.	1	Blanc jaunâtre.	Nécrose tubulaire. Fibroplastes T. I.
2	167 j.	2	Idem.	Idem.

T. : Testicule. — E. : Epididyme. — T. I. : Tissu interstitiel. — D. : Dilatation capillaire

TABLEAU VI.

VOIE ORALE.
(Dose 0,25 mM par kg).

Rats morts	Rats sacrifiés	Survie	Test. lésés	ASPECT MACROSCOPIQUE	ASPECT MICROSCOPIQUE
6		24 h	6	T. aubergine.	T. I. : Œdème + Hémorragies. Tubes : Desquamés.
2		92 h.	2	T. aubergine.	Idem.
	5	7 j.	5	T. cong. atrophiques	Nécrose.
	4	14 j.	4	T. atrophiques	Nécrose. Multiplications fibroplastiques.
	7	21 j.	7	T. atrophiques	Nécrose + Fibroblastes.

T : Testicule.
T. I. : Tissu interstitiel.
E. : Epididyme.
D. : Dilatation capillaire.

TABLEAU VII.

VOIE ORALE.
(Dose 0,572 mM par kg).

Rats traités	Rats morts	Survie	Test. lésés	ASPECT MACROSCOPIQUE	ASPECT MICROSCOPIQUE
23	13	24 h.	11	T. aubergine.	T. I. : Œdème + Zones hémorragiques. Tubes : Desquamation. E. : Lésions localisées du T. I. est des tubes.
	5	48 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Hémorragie diffuse. Tubes : Nécrose. E. : Lésions localisées du T. I. et des tubes.
	5	96 h.	5	T. aubergine.	T. I. : Dépôt fibribineux Cell. pycnose. Tubes : Nécrose. E. : Idem.

T : Testicule.
T. I. : Tissu interstitiel.
E. : Epididyme.
D. : Dilatation capillaire.

III. - Interprétation des résultats

Comme nous venons de le voir, le cadmium (utilisé dans notre expérience sous forme de sulfate), provoque au niveau du testicule dans la lignée germinale, des lésions dégénératives qui, lorsqu'elles sont constituées, deviennent irréversibles. Nous avons ainsi vérifié les lésions observées par ceux qui nous ont précédés.

*
**

Ces altérations sont retrouvées pour les différentes voies d'intoxication utilisées : orale, sous-cutanée, intra-péritonéale, mais varient suivant la quantité du produit injecté :

— *Pour la voie sous-cutanée,* des doses faibles (1/2 de la dose jamais mortelle) lèsent le testicule, alors que les autres organes sont intacts.

— *Pour la voie orale,* nous avons dû arriver jusqu'aux doses de 25 % et 50 % mortelles, pour observer des nécroses testiculaires.

Ce phénomène est en partie expliqué par le métabolisme du cadmium puisque près de 70 % de ce produit n'est pas métabolisé et est directement rejeté et que seul 30 % du cadmium absorbé passe dans la circulation sanguine et est stocké dans le foie et le rein.

Nous avons obtenu des lésions testiculaires variables pour une dose sensiblement égale à 0,13 mM par kg ; certains rats étaient touchés, d'autres n'avaient rien. Peut-on parler de seuil d'action ? De sensibilité propre à chaque animal ?

— *Pour la voie intra-péritonéale,* nous n'avons pas utilisé de dose intermédiaire entre le 1/5 de la dose jamais mortelle

et celle-ci. Nous ne pouvons donc pas la comparer aux deux autres. Cependant d'après les études préliminaires faites au Laboratoire du Centre de Recherche de Toxicité, il semble que la toxicité de la voie intra-péritonéale soit parallèle au point de vue action à celle de la voie sous-cutanée.

— L'action du cadmium est élective pour la gonade mâle.

Le cadmium n'a aucune action sur l'ovaire. Plusieurs auteurs avant nous nous l'ont signalé (PARIZEK, KAR, DAS, GUNN et GOULD). Nous avons vérifié sur un lot de rats femelles ces constatations, sur le plan histologique et biologique :

Nous avons traité un premier lot de dix femelles adultes pesant 150 à 170 g., par du So_4 Cd injecté par voie sous-cutanée (nous avons préféré cette voie à la voie intra-péritonéale, car elle est moins traumatisante). La quantité injectée est la dose jamais mortelle (0,033 mM par kg).

Les ovaires et les trompes des femelles sacrifiées vingt-quatre, quarante-huit et soixante-douze heures après l'injection sont examinés. On ne retrouve jamais de lésions macroscopiques ou microscopiques.

Une deuxième expérience porte sur un lot de dix femelles adultes accouplées avec des rats mâles :

Cinq femelles traitées sont accouplées avec des mâles sains.

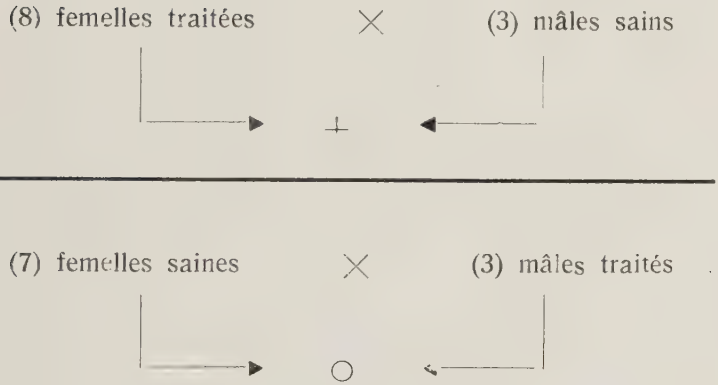
Cinq femelles saines sont accouplées avec des mâles traités.

Toutes les femelles traitées accouplées avec les mâles sains ont proliféré, alors que les femelles saines accouplées avec les mâles traités sont restées stériles. (Tableau VIII).

TABLEAU VIII

VOIE SOUS-CUTANEE.

(Dose : 0,033 mM par kg).



Nous pouvons donc parler d'une action testiculaire élective. Puisque aux doses faibles (au maximum égales à la dose jamais mortelle) seule la gonade mâle est lésée (l'ovaire et tous les autres organes sont sains).

***

Pour toutes les doses et pour toutes les voies, les lésions se constituent toujours de la même manière et ont une évolution univoque vers la nécrose. Quelle est la génèse de ces lésions ?

PARIZEK soulève deux hypothèses pour expliquer le mécanisme de ce phénomène :

— *Une première théorie* suppose que le cadmium agit en tant que toxique cellulaire. Les cellules de la lignée spermatique sont les premières lésées. Elles deviennent nécrotiques. Ces phénomènes tubulaires entraînent comme lésions secondes les lésions interstitielles observées.

PARIZEK soulève cette hypothèse dès son premier article en 1956. Il s'agit donc d'une action toxique cellulaire.

— *Une deuxième théorie*, soulevée par PARIZEK en 1963, inverse le mécanisme.

L'action première est un phénomène vaso-moteur dans le tissu interstitiel qui secondairement donne une nécrose testiculaire, la dégénérescence cellulaire augmentant avec l'effet vasculaire, l'œdème et les hémorragies du tissu interstitiel (sixième heure) précèdent les lésions des tubes séminipares [nécrose massive d'abord des auxocytes (huitième et quinzième heures), puis des spermatogonies (vingt-quatrième heure)].

Ces lésions tubulaires sont irréversibles et évoluent vers la fibrose. Le tissu interstitiel est lui-même réhabité par un tissu fibreux à point de départ sous albuginée, mais de ce tissu néoformé se différencient de nouvelles cellules leydigiennes.

Ces faits sont affirmés par l'examen des rats suivis longtemps après l'expérimentation (nous avons examiné des rats jusqu'au cent-soixante-septième jour, KAR et DAS jusqu'au quatre-cent-cinquantième : les tubes séminipares restaient fibreux et déshabités). L'atteinte du tissu interstitiel n'a été que passagère. Le potentiel du tissu leydigien néoformé est vérifié par plusieurs auteurs. En particulier, PARIZEK a pu suivre la fonction androgénique de ces cellules grâce aux modifications de la prostate et des vésicules séminales, GUNN et GOULD ont observé le retour à la normale des cellules hypophysaires quand le tissu interstitiel régénérait.

Les phénomènes vasculaires secondaires à l'injection du cadmium, entraînent un œdème, des hémorragies interstitielles qui, très rapidement provoquent la nécrose de la lignée germinale et des cellules de SERTOLI par phénomènes anoxiques.

Pour expliquer la préséance de phénomènes vasculaires, PARIZEK s'appuie sur l'étude macroscopique et l'étude chronologique microscopique des lésions.

Mais certains faits soulevés par l'auteur tchèque méritent d'être mentionnés :

— Il souligne que ces phénomènes vasculaires sont spécifiques à l'artère spermatique, qu'ils ne s'étendent pas à l'artère déférentielle, en effet, les lésions testiculaires et de la tête épididymaire, sont semblables (même irrigation par l'artère spermatique) alors que la queue de l'épididyme, irriguée par l'artère épididymaire provenant de la déférentielle, est intacte (le corps épididymaire est plus ou moins touché par la nécrose, ceci s'explique par sa vascularisation mixte).

Pour cet auteur, le cadmium agirait donc au niveau de l'artère spermatique seule, en entraînant des phénomènes vasomoteurs.

— Il tend à expliquer cette sélectivité artérielle par une perturbation enzymatique survenant au niveau de ce seul vaisseau, perturbation entraînée par la compétition zinc-cadmium.

PARIZEK, dans son article rappelle que le zinc qui a les mêmes propriétés physico-chimiques que le cadmium, entre dans la constitution de nombreux enzymes indispensables aux échanges cellulaires.

Il mentionne ses constatations propres, reprises depuis par d'autres auteurs, à savoir que l'injection de zinc, inhibe l'action toxique du cadmium sur le testicule.

Dès lors pour interpréter cette sélectivité artérielle, il pense que le cadmium se substitue au zinc dans les enzymes indis-

pensables aux échanges cellulaires et que c'est cette substitution qui entraîne ces modifications vasomotrices. Le zinc administré à fortes doses avec le cadmium, empêche la constitution des lésions.

Cet auteur, toujours dans le même article, signale que seules les artères spermatiques sont touchées : tous les autres vaisseaux sont normaux.

Pourquoi, dès lors, cette action élective sur l'artere spermatique ?

Pour répondre à cette question, PARIZEK invoque la baisse de température du sang artériel dans l'artère spermatique. Cette baisse de température (température optima du testicule 33°) est fonction des enveloppes testiculaires responsables d'une baisse de 1°, et surtout du dispositif artério-veineux (plexus pampiniforme) de l'artère spermatique.

Résumant la position de cet auteur, nous pouvons exprimer ainsi sa deuxième hypothèse : le cadmium entraîne au niveau du testicule des phénomènes vaso-moteurs importants responsables de la nécrose des tubes. Cette action artérielle, sélective, serait expliquée par une perturbation enzymatique, au niveau de ce vaisseau, le cadmium remplaçant le zinc dans ces enzymes. Cette perturbation est uniquement testiculaire. Elle pourrait être expliquée par la température basse du testicule. Cette baisse de température est-elle indispensable à la substitution du zinc par le cadmium ?

Cet article de l'auteur tchécoslovaque a paru en juin 1963, dans la revue : *The American Journal of Pathology*. Nous constatons que les auteurs anglo-saxons GUNN et GOULD, à la même période dans cette même revue, emploient pratiquement les mêmes termes pour expliquer les phénomènes testiculaires produits par le cadmium.

Peut-on avec notre expérimentation telle qu'elle a été conduite, apporter des preuves supplémentaires à ces deux théories ?

Notre travail mentionne, que quelle que soit la voie, c'est toujours le testicule qui est atteint. Il révèle en outre, que les lésions débutent toujours par le tissu interstitiel avec œdème, hémorragies, que les tubes sont toujours lésés secondairement et que seul le territoire de l'artère spermatique est touché macroscopiquement et microscopiquement.

Nous avons complété l'expérimentation mentionnée ci-dessus, par des injections sous-cutanées de cadmium à des rats impubères dans le but de savoir si nous retrouvions toujours ces mêmes lésions et si celles-ci n'étaient pas influencées par l'âge et l'immaturité testiculaire.

Cette expérimentation supplémentaire nous paraît utile pour prendre partie pour une des deux hypothèses soulevées par PARIZEK.

Notre expérimentation en cours porte sur soixante rats mâles impubères, âgés de quinze jours et pesant 30 g. en moyenne. (Tableau IX).

La dose jamais mortelle de l'adulte étant trop forte (vingt rats morts en moins de vingt-quatre heures), nous avons choisi le 1/20 de cette dose. Les rats sacrifiés vingt-quatre heures, quarante-huit heures, quatre jours, huit jours, quinze jours, après l'injection ne montrent aucune lésion tant microscopique que macroscopique.

Nous avons repris l'expérimentation en échelonnant les doses de la façon suivante :

Cinq rats mâles impubères sont injectés à la dose 1/10 jamais mortelle.

Cinq rats mâles impubères sont injectés à la dose 1/5 jamais mortelle.

Cinq rats mâles impubères sont injectés à la dose 1/3 jamais mortelle.

Cinq rats mâles impubères sont injectés à la dose 1/2 jamais mortelle.

A la dose 1/20, jamais mortelle, nous n'avons jamais rencontré de lésions macroscopiques et microscopiques.

— Sur 5 animaux ayant reçu 1/10 de la dose jamais mortelle, un seul présente des testicules congestifs macroscopiquement et microscopiquement, un œdème interstitiel diffus, une dilatation vasculaire et quelques tubes nécrosés disséminés dans les testicules sans systématisation par rapport à l'enveloppe ou aux vaisseaux testiculaires.

— A la dose 1/5 jamais mortelle, 5 animaux sont intoxiqués.

Macroscopiquement, l'animal a les testicules congestifs qui correspondent microscopiquement à un œdème généralisé, à des plaques hémorragiques interstitielles.

TABLEAU IX.

Temps	Nombre sacrifiés	Lésés	MACROSCOPIE	MICROSCOPIE
			Dose 1/20 jamais mortelle	
24 h.	3	0	R. A. S.	R. A. S.
48 h.	3	0	R. A. S.	R. A. S.
4 j.	4	0	R. A. S.	R. A. S.
8 j.	5	0	R. A. S.	R. A. S.
15 j.	5	0	R. A. S.	R. A. S.
			Dose 1/10 jamais mortelle	
24 h.	2	1	Test. cong.	Œdème + D.
8 j.	1	0	R. A. S.	Tubes nécrosés
15 j.	2	0	R. A. S.	R. A. S.
			Dose 1/5 jamais mortelle	
24 h.	2	1	Test. cong.	Œdème (hémorragie)
			R. A. S.	R. A. S.
3 j.	1	0	R. A. S.	R. A. S.
8 j.	1	0	Atrophie	Zones nécrotiques assez étendues
15 j.	1	1/2		
			Dose 1/3 jamais mortelle	
24 h.	2	2	Test. aubergine	Œdème + Hémorragie T. nécrosé
3 j.	1	1	Test. cong.	Œdème ; tubes nécrosés
8 j.	1	0	R. A. S.	Œdème.
15 j.	1	0	R. A. S.	Zones nécrotiques dans test. normal.
			Dose 1/2 jamais mortelle	
24 h.	2	2	Test. aubergine	Hémorragie + Tubes desquamés.
3 j.	1	1	Test. atrophique	Nécrose.
8 j	1	1	Test. atrophique	Nécrose.
15 j.	1	1	Test. atrophique	Nécrose.

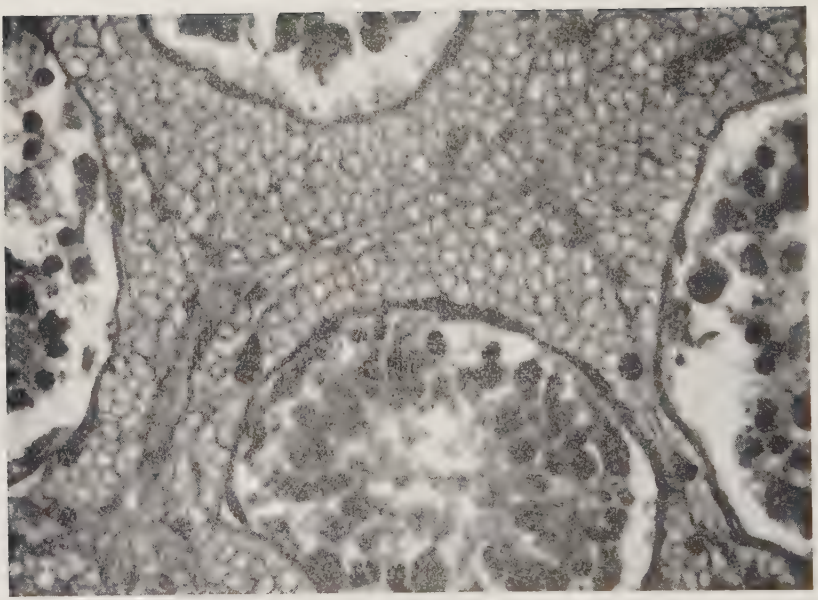


Photo 8. — Rat impubère (N° 12.804) sacrifié vingt-quatre heures après l'injection de Cadmium.

Trichrome de Masson (G2 40 x 3,2).

Hémorragie interstitielle.

Début de destruction des tubes séminifères.

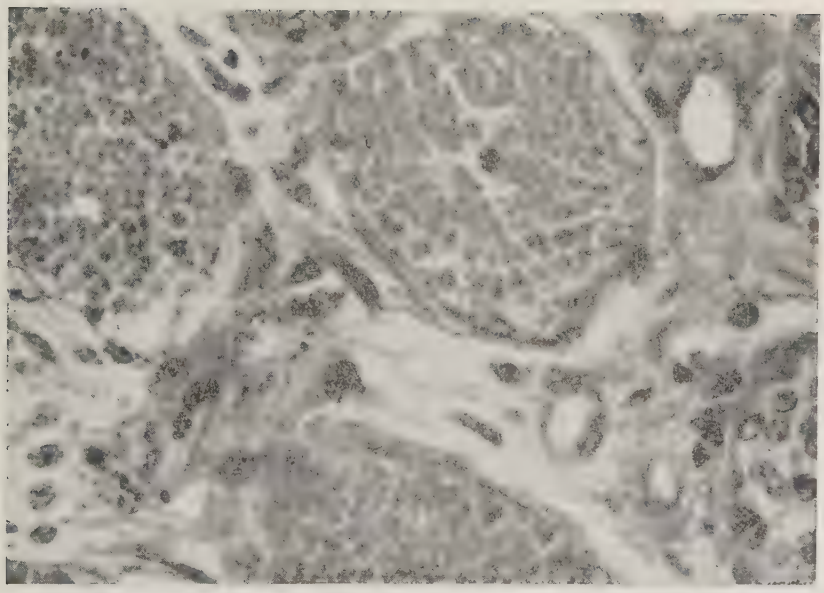


Photo 9. — Rat impubere (N° 12.906) sacrifié huit jours après l'injection de Cadmium.

Trichrome de Masson (G2 40 x 3,2).

Fibrose interstitielle.

Destruction tubulaire.

Un animal sacrifié quinze jours après présente une atrophie complète du testicule gauche, une atrophie partielle du testicule droit (moitié du volume).

A ces atrophies correspondent microscopiquement des zones de nécroses tubulaires et une fibrose interstitielle.

— A la dose 1/3 jamais mortelle, trois animaux sur cinq sont lésés macroscopiquement, tous trois sont des animaux sacrifiés dans les trois premiers jours. Macroscopiquement, les testicules ont une couleur aubergine très congestive. Microscopiquement, on trouve un œdème, des hémorragies disséminées et des zones plus ou moins étendues de tubes nécrotiques.

Signalons qu'à cette dose, un animal examiné quinze jours après l'intoxication, ne présentait rien macroscopiquement, alors que, microscopiquement, nous avons décelé des zones nécrotiques tubulaires entourées d'une fibrose interstitielle.

— A la dose 1/2 jamais mortelle, sur cinq animaux, cinq sont lésés. Deux, sacrifiés vingt-quatre heures après, ont des testicules aubergine, les trois autres sacrifiés trois jours, huit jours, quinze jours après, ont des testicules atrophiques microscopiquement. Aux deux premiers correspondent des hémorragies diffuses et une desquamation tubulaire généralisée ; aux trois derniers, des testicules nécrotique avec, au fur et à mesure que l'on s'éloigne du jour de l'injection, une fibrose de plus en plus accentuée. (Photos 8 et 9).

De cette expérimentation sur les sujets jeunes impubères découlent les constatations suivantes :

— Plus les quantités de cadmium injectées sont élevées, plus il y a d'atteintes testiculaires. Ces atteintes vont elles-mêmes microscopiquement en croissant de l'œdème simple à la nécrose tubulaire.

Le toxique agit donc sur le tissu interstitiel de façon sûre et formelle ; l'œdème le démontre. Si cet œdème n'est pas important (suivant la dose), rien ne se passe au niveau des tubes ; lorsque l'œdème est plus important et est accompagné d'hémorragies (dose de 1/5 jamais mortelle), les testicules examinés quinze jours après présentent des zones nécrotiques tubulaires.

Pour expliquer cette atteinte parcellaire tubulaire, on peut se demander, dès lors, si la nécrose cellulaire n'atteint pas uniquement les cellules gonadales en début de leur maturation et de leur division. A des doses plus fortes, où la question de sélectivité toxique cellulaire n'intervient pas, tous les tubes sont atteints et pourtant les cellules gonadales sont du même âge que celles qui, à des doses moindres, n'avaient pas été touchées.

Dans l'atteinte testiculaire des sujets impubères paraissent donc entrer en ligne de compte, comme élément primordial, les troubles vasculaires, comme élément accessoire, le degré de maturation cellulaire.

*
**

Notre premier temps expérimental sur des rats adultes mâles montre que les lésions interstitielles (œdème, hémorragie) précèdent l'atteinte tubulaire.

Notre deuxième expérimentation appuie cette constatation.

*
**

Notre travail, dans son ensemble, renforce la deuxième hypothèse soulevée par PARIZEK, reprise par GUNN et GOULD : celle des troubles vasomoteurs sélectifs au niveau du testicule.

L'altération de certaines cellules gonadales rentrent dans un phénomène biologique général, à savoir que plus une cellule est différenciée, plus elle est capable de ressentir un dommage.

Un problème reste encore non élucidé : c'est celui de la spécificité de l'atteinte testiculaire.

Un point est sûr : seul le territoire artériel de l'artère spermatique, tête épididymaire et testicule en entier, sont lésés.

Il semble que l'hypothèse soulevée par PARIZEK d'une compétition cadmium et zinc, favorisée par la baisse de température du territoire, testiculaire et épididymaire, puisse entrer en ligne de compte.

Pour vérifier cette hypothèse, les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes mis devront être modifiées. En particulier, nous devrons agir sur la vitesse de la vascularisation, sur des baisses ou des hausses de températures testiculaires.

Nous devrons essayer de mettre en évidence par le cadmium marqué la localisation de celui-ci au niveau des vaisseaux testiculaires ou peut-être des vitrées.

Ces diverses expériences, quelques-unes sont déjà en cours, nous permettront peut-être de résoudre ce problème.

CONCLUSIONS

1°) Le Cadmium administré à fortes doses (25 % et 50 % mortelles) en intoxication aiguë par voies sous-cutanée, intra-péritonéale, orale, provoque des lésions d'hépato-néphrite qui entraînent la mort des rats mâles et femelles. (Lésions dégénératives du parenchyme hépatique — Tubulopathie des tubes proximaux rénaux).

2°) En toxicité retardée, pour ces doses élevées et pour les animaux ayant survécu, ce métal lourd produit des lésions irréversibles de la lignée séminale. Les lésions d'hépato-néphrite sont minimes. Les femelles ne présentent aucune lésion ovarienne.

3°) Pour des doses plus faibles (jamais mortelles et 1/2 dose) le Cadmium ne provoque pas la mort. Les lésions d'hépato-néphrite constatées sont réversibles. Par contre, les lésions testiculaires de la lignée séminale sont constantes et irréversibles.

4°) Les lésions testiculaires s'installent rapidement quelle que soit la dose. Elles portent sur le tissu interstitiel, les cellules leydigiennes et les tubes séminipares.

Le tissu interstitiel est le siège d'œdème, d'hémorragies qui débutent quatre à six heures après l'injection. Une fibrose cicatricielle se forme rapidement. Une nouvelle lignée leydigienne se différencie à partir de ce tissu néoformé.

Le tissu séminal est lésé plus tardivement (quinze heures). Les tubes deviennent très rapidement nécrotiques. Toutes les spermatogonies sont atteintes d'une manière irréversible.

Pour les *animaux impubères,* cette atteinte séminale n'est pas totale, certains tubes sont touchés, d'autres le sont moins, certains sont indemnes, alors que les lésions interstitielles sont toujours identiques à celles observées pour les mâles pubères.

Ce fait peut être expliqué par une sensibilité particulière des gonies :

Les gonies immatures, quiescentes, à métabolisme peu actif, ne sont pas lésées par l'anoxie secondaire avec lésions interstitielles, alors que les gonies, en voie de différenciation, de mâturation ou de mitose, donc à potentiel énergétique croissant, sont plus ou moins touchées.

5°) Ces faits histologiques concordent avec les faits biologiques que nous avons observés : les rats mâles pubères traités à ces doses jamais mortelles et moitié de cette dose, restent stériles.

6°) Les constatations histologiques résultant de l'expérimentation sur les rats pubères et surtout sur des rats impubères, nous permettent de penser que l'hypothèse soulevée par PARIZEK en 1963 — à savoir que ces lésions testiculaires sont secondaires à des troubles interstitiels — nous paraît exacte.

7°) La sélectivité des lésions testiculaires est beaucoup plus difficile à expliquer.

Le Cadmium paraît léser le testicule en augmentant la perméabilité capillaire, et en provoquant un œdème et des hémorragies interstitielles. Celles-ci entraînant l'anoxie tubulaire.

Ces phénomènes vaso-moteurs ont une localisation uniquement testiculaire, et ne se retrouvent pas à un tel degré au niveau d'autres organes.

Des raisons de physiologie particulière du testicule paraissent donc intervenir.

Des injections de Cadmium marqué à des chiens, une expérimentation physiologique plus poussée sont en cours pour essayer d'expliquer ces phénomènes uniquement testiculaires.

Vu : *Le Président :*
Jacques FABRE.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

Vu et Permis d'Imprimer.
A Toulouse, le 12 juin 1964.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
A. LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

ALSBERG (Cl) et SCHWARTZE (E. W). — Action pharmacologique du Cadmium. — *J. Pharmacol.* (1919), 13, 504.

ALLANSON (M.) et DEANESLY (R). — Observations on cadmium damage and repair in rat tests and the effects on the pituitary gonadotrophs. — *J. Endocr.* (1962), 24, 453.

ATHANASIN (J.) et LANGLOIS (P.). — Action comparée des sels de cadmium et de zinc. — *Arch. physio. normale et pathologique* (1896), 5, 251.

BAUD (P.). — Cadmium — Traité de chimie industrielle (1951), 2, 468.

BYERRUM (R.), ANWAR (A. R.) et HOPPERT (A.). — Toxicité des petites quantités de cadmium et de chrome administrées par l'eau de boisson aux chiens pendant une période de 4 ans.

CAUJOLLE (F.) et PHAM-HUU-CHANH. — Toxicité comparée des sulfates de zinc et de cadmium. — *C. R. Acad. Scienc. Paris* (1964), 258-375.

DECKER (C. F.), BYERRUM (R. U.) et HOPPERT (C. A.). — A study of the distribution and retention of cadmium 115 in the albino rat. — *Arch. of Biochemistry and Biophys.* (1956), 65, 140-5.

DECKER (C. F.), HOPPERT (C. A.) et BYERRUM (R. U.). — Report on toxicity studies of cadmium and chromium. — *J. Awwa* (1956), 48, 1279.

ELCOATE, FISCHER, NAWSON et MILLAR. — The effect of zinc deficiency on the mâle genital syst. — *The J. of Physiology* (1955), 129, 53-54.

EVANS (D. M.). — Cadmium poisons. — *Brit. Med J.*, 5167, (1960), 173-4.

FABRE (R.) et TRUHAUT (R.). — Cadmium. — *Précis de Toxicologie*, (1962), 2, 653.

FRJBERG (L.) et ODEBLAD. — Localisation of Cadmium 115 in differents organs au autoradiographic studiy. — *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavia* (1957), 41, (2), 96-8.

FUJII. — Présence du zinc dans les noyaux et son rôle possible dans la mitose. — *Nature,* (London), (1954, 174, 1108.

GUNN (S. A.), GOULD (T. C.) et ANDERSON (W. A.). — Competition of cadmium for zu in rat testis and dorsolateral prostate. — *Acta Endocrin.,* (1961), 37, 24-30.

GUNN, GOULD et ANDERSON. — Zu protection againist cadmium to rat testis. — *Arch. Path.,* (1961), 4, 274-281.

GUNN (S. A.), GOULD (I. C.) et ANDERSON (W.). — The selective injurious of testicular and epididymal blood versets to cadmium its prevention by zinc. — *Amer. J. Pathol.,* (1963), 42, 685.

HUEILLY (F.), LAMY (P.) et PERNOT (C.). — Intoxication aiguë par les vapeurs de cadmium. — *Arch. des Malad. Profession.,* (1963), 24, 547.

JOHNS (C. D.), FINKS (A. J.) et ALSBERG. — Intoxication par de petites quantités de chlorure de cadmium. — *J. Pharmacol.,* (1923), 21, 59.

LAWFORD (D.). — Serum changes in the rat following oral administrations of cadmium. — *Nature,* London, (1961), 190-815.

LEICESTER (H. M.). — The effect of cadmium on the production of caries in the rat. — *J. Dent. Research,* (1946), 25, 337.

KAR (A. B.) et DAS (R. P.). — Testicular changes in rats, after treatment with cadmium chloride. — *Acta Biol. Med. Germ.,* (1960), 5, 153-173.

KAR (A. B.) et DAS (R. P.). — Sterilization of mâles by intratesticular administration of cadmium chloride. — *Acta Endocrinol.,* 40, (1962), 321-31.

KAR (A. B.), DASGUPTA (P. R.) et DAS (R. P.). — Action d'une faible dose de chlorure de cadmium sur les organes génitaux de la prostate chez les rats mâles. — *J. Sci. Industri. Res.,* India, (1961), 20, 322.

MAC KENZIE (R. D.), HOPPERT (C. A.) et BYERRUM (R. U.). — Studie of cadmium and chromium solubility and toxicity. — *J. Awwa.,* (1957), 49, 1310.

MAWSON et FISCHER. — Zinc et glande prostatique humaine. — *J. Med. Sc. Canada,* (1952), 30, 336.

MAWSON et FISCHER. — Zinc et glande prostatique chez l'homme. —*Nature,* London, 167, (1951), 859.

MAWSON et FISCHER (R.). — Zinc et anhydiase carbonique. — *Biochim. J.,* (1953), 55, 696.

MERK. — Cellular changes induced by cadmium mouse testis and liver. — *Brit. J. Exper. Path.,* (1959), 40, 503-506.

PARIZEK et ZAHOR. — Effect of cadmium salts on testicular tissue. — *Nature,* London, (1956), 177, 1036-37.

PARIZEK (J.). — The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. — *J. of Endocrinology* (1957), 15, 56-63.

PARIZEK (J. K.). — Mechanism of the effect of cadmium on the tests. — *Ceskoslovenski Physiologi,* Praha, (1959), 249-50.

PARIZEK. — Sterilisation of the male by cadmium salts. — *J. Reprod. Fertil.,* 1, (1960), 294-309.

PARIZEK (J). — La réponse nuisible et sélective des vaisseaux testiculaires et épididymaires au cadmium et sa présention par le zinc. — *The Amer. J. of Path.* (1963).

PASCAL (P.). — Cadmium. — *Nouveau traité de chimie minérale* (1962), 4, 331.

PATTY (Fr.). — Cadmium. — *Industrial Hygiène and Toxicology* (1962), 2, 1011.

SIMON, POTTS et GÉRARD. — Action of cadmium and thiol on tissues and enzymes. — *Arch. Broch.,* (1947), 12, 283.

SCHWARTZE et ALSBERG. — Studies on the pharmacology of cadmium and zinc with particular reference to emens. — *J. of Pharmacology et Exper. Thérap.,* (1923), 21, 1-22.

VALLEE (B. L.). — Biochimie, physiologie et pathologie du zinc. — *Physiological Reviews.* (1959), 39, 943.

WHITE (I. C.). — Toxicite des métaux lourds sur les spermatozoïdès des mammifères. — *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sc.,* (1955), 23. 359.